UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1947 N° 40

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TRAITEMENT des BRUCELLOSES par la VACCINATION SPECIFIQUE INTRA-VEINEUSE

THÈSE

Pour le DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1947

PAR

CHARLES GRABARSKY

né à Czernovicz (Roumanie) le 10 septembre 1908

MEMBRES DU JURY.... MM. TAPIE Jean, Président
MOREL
GADRAT } *Assesseurs.*
LAPORTE
DARDENNE, Suppléant

CARCASSONNE
IMPRIMERIE de l'ENCLUME
1947

CONTRIBUTION à l'ÉTUDE du TRAITEMENT des BRUCELLOSES par la VACCINATION SPÉCIFIQUE INTRA-VEINEUSE

GRABARSKY Charles. — Contribution à l'étude du traitement des Brucelloses par la vaccination spécifique intra-veineuse, Carcassonne, Imprimerie de l'Enclume, 1947. In-8°, 80 pages (*Thèse de Médecine*, Toulouse 1947, n° 40).

GRABARSKY Charles. — Contribution à l'étude du traitement des Brucelloses par la vaccination spécifique intra-veineuse, Carcassonne, Imprimerie de l'Enclume, 1947. In-8°, 80 pages (*Thèse de Médecine*, Toulouse 1947, n° 40).

GRABARSKY Charles. — Contribution à l'étude du traitement des Brucelloses par la vaccination spécifique intra-veineuse, Carcassonne, Imprimerie de l'Enclume, 1947. In-8°, 80 pages (*Thèse de Médecine*, Toulouse 1947, n° 40).

GRABARSKY Charles. — Contribution à l'étude du traitement des Brucelloses par la vaccination spécifique intra-veineuse, Carcassonne, Imprimerie de l'Enclume, 1947. In-8°, 80 pages (*Thèse de Médecine*, Toulouse 1947, n° 40).

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

MM.		Professeurs honoraires
Doyen	CALVET	MM. ESCAT, RISPAL, MOOG, MERIEL, CAUBET, RIBAUD, MAURIN, ARGAUD, DALOUS, LAFFORGUE, SERR.
Assesseur	LEFEBVRE	
Doyens honoraires	BARDIER GORSE	

PROFESSEURS

MM.		MM.	
Clinique de neurologie et psychiatrie.	RISER	puériculture	SOREL (R.)
Clinique médicale.	TAPIE ROQUES	Pharmacie	CAUJOLLE
Clinique obstétricale	GARIPUY	Pathologie interne	MOREL
Physiologie	SOULA	Bactériologie - Hygiène - Médecine sociale	ANDRIEU
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	BOUILARAN
Physique biologique et médicale	BUGNARD	Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA	Matière médicale	VINCENT
Chimie et toxicologie	BRUSTIER	Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL (P)
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL	Anatomie pathologique	FABRE (J)
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE	Clinip. oto-rhino laryngologique et chir. maxillo faciale.	CALVET
Anatomie	VALLOIS CLERMONT	Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Histoire naturelle	DELAS	Chimie biologique	MONNIER (P)
Clinique médicale infantile et		Médecine légale et déontologie	PLANQUES
		Histologie et embryologie	BROUSSY.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	M. BAISSET	Obstétrique	GUILHEM
Anatomie	COUTOUMA		

AGRÉGÉS

MM.		MM.	
Anatomie	LAZORTHES	Chirurgie	VIRENQUE GRIMOUD RIEUNAU DIEULAFE DAMBRIN (P)
Histologie	BIMES, ch. des f		
Médecine	GADRAT DARNAUD GERAUD DARDENNE LAPORTE	Pharmacie	COUTURIER
		Chimie générale pharmaceutique	BLANC
		Histoire Naturelle	
		Pharmacodynamie	Mme DULUCQ-MATHOU
Ophtalmologie	DEODATI.		
Chimie Médicale	VALDIGUIE.		
Physique Médicale.	MARQUES.		

COURS COMPLÉMENTAIRES

MM.		MM.	
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GARIPUY	Microbiologie	BOUISSES
Cours d'anat. physiol. et pathol. élém. aux élèves sages femmes	GUILHEM	Parasitologie	LASSERRE
Chim. pathologique	VALDIGUIE (P)	Botanique et cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU
Chim. biologique.	VALDIGUIE (P)	Chimie analytique	BLANC
Chimie minérale	BLANC	Hydrologie et géologie	ASTRE
Stomatologie	CADENAT	Médecine Sociale et du Travail	BOUNHOURE.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT	Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS
Dermatologie et syphiligraphie	BAZEX	Pharmacodynamie	BOUNHOURE
Législation pharmaceutique	BOUISSET	Bactériologie et Hygiène	LAPORTE
Clin. de la tuberculose	MOREL (L.) DAMBRIN (P.)	Urologie	LUEZ
		Ophtalmologie	DEODATI
		Neuro-chirurgie	LAZORTHES
		Oto-Rhino Laryngo	CLAUX

Secrétaire de la Faculté .... DUCROS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1947 N° 40

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TRAITEMENT des BRUCELLOSES par la VACCINATION SPECIFIQUE INTRA-VEINEUSE

THÈSE

Pour le DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1947

PAR

CHARLES GRABARSKY

né à Czernovicz (Roumanie) le 10 septembre 1908

MEMBRES DU JURY.... MM. TAPIE Jean, Président
MOREL
GADRAT
LAPORTE
} *Assesseurs.*
DARDENNE, Suppléant

CARCASSONNE
IMPRIMERIE de l'ENCLUME
1947

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Qui a été pour moi un exemple de droiture

A LA MÉMOIRE DE MES FRÈRES

Morts en déportation, qui firent de moi un médecin.

A MA MÈRE

Qui m'a soutenu par sa tendresse et son courage.

A MA SŒUR

Hommage de l'homme de science à l'artiste.

A TOUS LES MIENS

A MON AMI RENÉ CAPDEVILA

En témoignage de ma grande amitié.

A MONSIEUR LE CHANOINE MAS

Professeur au collège St Stanislas

Hommage admiratif à l'homme de Science
si humble et étonnamment jeune.

A MONSIEUR L'ABBÉ SIBRA

Professeur au collège St Stanislas

En témoignage d'une vieille et profonde amitié.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur TAPIE

Professeur de clinique
Médecin chef des Hopitaux
Officier de la Légion d'Honneur.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse, hommage de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE JURY DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES LAPORTE,
professeur agrégé de la Faculté de Médecine de Toulouse.

En profond témoignage de ma reconnaissance pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUIS MOREL,

professeur de pathologie interne de la Faculté de Médecine de Toulouse, chargé de l'Enseignement clinique de la Tuberculose.

MONSIEUR LE DOCTEUR GADRAT,

professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Toulouse, Médecin des Hopitaux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE PINEL

Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Toulouse

Avec toute ma gratitude pour le large concours qu'il a apporté à l'élaboration de cette Thèse.

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

Monsieur le Professeur F. BEZANÇON
Monsieur le Professeur LEJARS
Monsieur le Professeur CADENAT
Monsieur le Professeur LESNE
Monsieur le Professeur LÉVY-SOLAL
Monsieur le Professeur GOUGEROT
Monsieur le Professeur LEMIERRE
Monsieur le Professeur GUILLAIN
Monsieur le Professeur CLAUDE
Monsieur le Professeur HEITZ-BOYER
Monsieur le Professeur TERRIEN
Monsieur le Professeur LEMAITRE

A TOUS MES MAITRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE PARIS

Contribution à l'Étude du Traitement des Brucelloses par la Vaccination Spécifique Intra-Veineuse

I — INTRODUCTION

L'affection que nous nous proposons d'étudier en vue de souligner la haute valeur d'une thérapeutique nouvelle que nous croyons appelée à une large diffusion, mérite à divers titres notre attention.

Il est de fait que la mélitococcie est de plus en plus fréquente, que son aire géographique prend une extension croissante et que pour ces raisons mêmes tout médecin praticien a intérêt à la connaître.

Cet intérêt se double si nous considérons les difficultés des problèmes diagnostics et thérapeutiques qu'elle pose, du fait de son polymorphisme clinique et de la diversité si décourageante des traitements mis en œuvre jusqu'à présent, et à laquelle la vaccination intra-veineuse est près de mettre fin.

A. DÉFINITION.

Qu'est-ce donc que la mélitococcie ?

Nous en emprunterons la définition à l'Ecole de Montpellier.

« La Brucellose, ou fièvre ondulante, ou mélitococcie, est une maladie infectieuse commune à l'homme et à plusieurs espèces animales, causée par un microbe du genre *Brucella.* »

B. RAPPEL HISTORIQUE.

C'est aux médecins anglais que revient l'honneur d'avoir individualisé, et la maladie, et l'agent pathogène. La médecine française a surtout porté son effort sur la thérapeutique.

C'est en effet à l'Ile de Malte, possession anglaise, que la fièvre ondulante a été découverte par MARSTON, en 1864.

En 1887, DAVID BRUCE isole le microbe spécifique et le décrit, en le désignant sous le nom de *Micrococus melitensis*. Il donne ses caractères : coccobacille immobile, se développant lentement sur les milieux usuels, détruit par la chaleur humide à 60° ; en somme, ne présentant rien de bien caractéristique, du point de vue bactériologique.

En 1887, le Danois BANG, isole des secrétions vaginales de vaches récemment avortées le bacille qui porte son nom, considéré comme agent de l'avortement épizootique des vaches.

En 1918, Miss EVANS découvrit la parenté, sinon l'identité des deux microorganismes précités. TRAUM, aux Etats-Unis, a fait connaître un germe analogue chez les truies avortées, désigné sous le terme de *Bacillus abortus suis*.

On se trouve donc en présence de trois types de bacille :

Brucella melitensis de BRUCE,
Brucella abortus bovis de BANG,
Brucella abortis suis de TRAUM.

Ces trois bacilles se différencient cependant par les caractères suivants :

Le bacille de Bruce pousse sur des milieux au violet de méthyle à $\frac{1}{100.000}$, à la thionine à $\frac{1}{30.000}$ sans production d'hydrogène sulfuré et là où n'existe pas de gaz carbonique. *Le Brucella abortus bovis* ne pousse que sur le premier milieu et produit de l'hydrogène sulfuré. Le *Brucella abortus suis* pousse sur le second et sur ceux où il n'y a pas de gaz carbonique avec production d'hydrogène sulfuré.

A ces découvertes successives nous devons ajouter qu'en 1897, l'Anglais Wright appliqua pour la première fois à la mélitococcie la méthode du séro-diagnostic de Vidal de la fièvre typhoïde.

En France, Cantaloube, modeste praticien du Gard, sut identifier à la mélitococcie une épidémie de type hyperpyrétique. Il ouvrait, pour nous, Français, un chapitre de médecine de jour en jour plus important.

Grâce à sa mise en garde, on a pu, dès l'abord, limiter les ravages de la brucellose au pourtour du bassin méditerranéen. Mais il apparaît qu'actuellement, aucune région de la France, n'en est préservée, pas même la Bretagne, comme on le croyait jusqu'en 1936.

C — POLYMORPHISME CLINIQUE

et

DIFFICULTÉ DU DIAGNOSTIC

A la multiplicité des germes qui se ressemblent et qu'on aurait tendance à rendre responsable du même syndrome, à la diffusion de plus en plus grande de l'affection, vient s'ajouter une difficulté nouvelle : les multiples aspects cliniques que peut revêtir la brucellose, aspects si divers qu'ils peuvent même être opposés.

Le diagnostic s'avère dès lors des plus délicats. Que penser, en effet, d'une hyperpyrexie, même ondulante ? En d'autres cas, l'incertitude est telle qu'un des maîtres incontestés en matière de brucellose, LISBONNE, a pu écrire : « Il faut penser à la mélitococcie si l'on se trouve en présence d'une fièvre sans cause connue. »

Il est de plus inutile de rappeler les mille aspects que revêt l'affection qui nous occupe lorsqu'elle évolue déjà depuis un certain temps. Bornons-nous à en montrer les multiples aspects initiaux.

Les manifestations ostéo-articulaires, par leur fréquence, arrivent en tête : manifestations soit à type d'arthrite aiguë, soit le plus souvent à type d'arthrite chronique : sacrocoxite, spondylite, mal de Pott mélitococcique, ostéo-arthrite du genou ou du coude.

Toutes ces localisations pourront donc évoquer une tuberculose ostéo-articulaire ou un rhumatisme chronique.

Fréquemment aussi, nous rencontrons des déterminations glandulaires (orchite, ovarite, parotidite, surrénalite), pleuro-pulmonaires (bronchites, pneumopathies aiguës), hépatiques (avec production d'une légère

hépatite infectieuse), spléniques-rénales, cardiaques, enfin nerveuses et méningées.

Nous aurons l'occasion, plus loin, de revenir plus longuement sur ces manifestations diverses. Notre but, en les rappelant, est de mettre en lumière ce polymorphisme décevant des brucelloses, et d'expliquer, sinon d'excuser, les fréquentes hésitations de notre diagnostic clinique.

Fort heureusement, le laboratoire nous apporte son précieux concours, bien que là aussi des surprises nous soient réservées que nous signalerons plus avant. Néanmoins, il reste que le séro-diagnostic de WRIGHT, l'hémoculture et l'intradermoréaction à la mélitine (avec quelques réserves pour cette dernière) sont susceptibles d'asseoir notre diagnostic.

D — INCERTITUDE DE LA THERAPEUTIQUE

La mélitococcie reconnue, un autre écueil se dresse, le choix d'une thérapeutique. La variété des traitements est à l'image de la maladie. Que n'a-t-on pas essayé, en effet, contre la brucellose ! Et les résultats sont encore si peu dégagés, les modalités d'application si diverses que, sans témérité, il nous est permis d'avancer que nous n'étions pas encore en possession d'un traitement sûr de la fièvre de Malte.

La chimiothérapie par les sels d'acridine, les arsénobenzènes ou les sulfamides (46 RP., Septazine, 1162 F., Septoplix) n'a certes pas été sans donner des résultats appréciables et garde une place importante dans l'arsenal thérapeutique antibrucellien.

Mais, à ses côtés, tend à se développer de plus en plus la biothérapie spécifique sous des formes diverses :

Soit injections d'extraits microbiens, soit vaccinothérapie proprement dite par stock-vaccins polyvalents ou par auto-vaccins.

C'est une modalité spéciale de ce traitement par la vaccinothérapie que nous nous proposons d'étudier ici plus en détail. Elle consiste dans l'introduction endoveineuse du vaccin. On sait en effet que le mode habituel de toute vaccinothérapie est l'injection sous-cutanée. Or, il s'est avéré que la vaccinothérapie intra-veineuse dans la mélitococcie est efficace et sans danger. Heureusement dirons-nous, puisque les thérapeutiques les plus modernes et sur lesquelles on pouvait fonder quelques espoirs se sont révélées inefficaces : nous voulons parler de la mycothérapie, qu'il s'agisse de pénicilline ou de streptomycine.

II BASES ETIOLOGIQUES, CLINIQUES et HUMORALES DU TRAITEMENT DE LA MÉLITOCOCCIE.

A. — ETIOLOGIE

Nous n'insisterons pas sur la liaison entre l'éclosion d'une fièvre ondulante et la pénétration dans l'organisme sain d'un microorganisme du genre Brucella.

Nous rappelons que trois types se rencontrent :

Brucella melitensis, de beaucoup le plus fréquent,

Brucella abortus bovis,

Brucella abortus suis.

Nous avons donné plus haut les caractères différentiels de ces trois types.

Considérés en bloc, les *Brucella* ne gardent pas le Gram et ne s'imposent à l'attention du bactériologiste par aucune action spécifique.

Chez l'homme, au moment de l'acmé fébrile, le microbe se trouve dans le sang; il est éliminé par les urines.

Dans les périodes d'apyrexie, on le retrouve dans la rate, les ganglions lymphathiques et la moelle osseuse.

A Zammit revient le mérite d'avoir découvert en 1905 que la chèvre est l'animal porteur de *Brucella*. C'est par son lait et ses urines qu'elle les élimine.

Chez la chèvre, l'infection reste souvent ignorée, parce qu'elle revêt une forme silencieuse : légère dimi-

nution de la sécrétion lactée, plus grande fréquence des avortements, boiterie par arthrite mélitococcique.

Les sécrétions vaginales deviennent le véhicule de décharges microbiennes et souillent le fumier. Après la septicémie post-abortive, le microbe va se cantonner dans les ganglions lymphatiques, rendant peu possible l'essaimage extérieur, sauf en cas de lésions mammaires.

Ainsi, la chèvre, contrairement à l'opinion accréditée jusqu'ici, si elle est porteuse de germes sa vie durant, n'est véritablement dangereuse qu'à la période abortive et en septicémie post-abortive.

Les mêmes considérations s'appliquent à la brebis, mais il semble que celle-ci pourrait à la longue se débarrasser des microbes infectants.

La vache, elle aussi, constitue un réservoir de germes, avec en plus, des circonstances aggravantes. Car, d'une part, elle héberge à la fois le *bacillus melitensis* et le *bacillus abortus*, et d'autre part l'élimination des germes par le lait reste persistante. De sorte que la vache est source permanente de contamination.

Comment s'effectue la contamination ?

Une opinion erronée incriminait et incrimine encore exclusivement l'ingestion de lait cru et de fromage frais. De fait, ce mode de contage par voie digestive existe, plus répandue est la transmission directe. Là où on a pu dissocier en effet ces deux voies, on a trouvé une fois la voie digestive pour cinq fois la voie directe.

Les victimes sont les paysans qui soignent leurs bêtes, aident à leur délivrance, vaquent à la traite, manient le fumier. Ils s'infectent à la suite de la moindre excoriation des mains, des poignets ou des pieds nus dans les sabots.

Comment expliquer autrement que par la transmission directe l'infection des vétérinaires pratiquant une délivrance et n'ayant jamais absorbé ni lait, ni fromages d'animaux porteurs de germes ? Comment

expliquer autrement la contamination par le porc, bien qu'exceptionnelle en France, alors que la consommation de lait de truie ne fait pas partie de nos habitudes alimentaires ?

Dans les mlieux urbains, la transmission par voie digestive joue le rôle capital, et il faut incriminer le lait *cru* et le fromage *frais*. Nous disons lait *cru* et fromage *frais*, car le lait pasteurisé devient inoffensif et l'acidité des fromages fermentés détruit immanquablement les Brucella qu'ils pourraient contenir.

Une de nos observations relatant une petite épidémie à Toulouse est très démonstrative à cet égard (voir obs. 3 et 3 *bis*. Cas de contamination conjugale.

Parmi les autres facteurs étiologiques, nous devons tenir compte des facteurs prédisposants, au premier rang desquels le cycle saisonnier. La courbe de fréquence augmente à partir d'octobre, atteint son maximum en mars-avril, retombe ensuite rapidement pour arriver en juin à son point le plus bas. Or, la période d'octobre à avril est l'époque de « l'agnelage » en France. Ce fait vient donc confirmer ce que nous avons exposé plus haut au sujet de la fréquence plus grande de la contamination par voie directe.

L'âge a également une influence, car les enfants paraissent jouir d'une certaine immunité.

Il va sans dire que les hommes, vivant au contact de leurs bêtes, plus que les femmes, paieront à la maladie un tribut plus élevé, et parmi eux seront électivement atteints, les paysans, les fermiers, les bouchers, les éleveurs, les vétérinaires, bref, tous ceux que leur profession met en contact avec les animaux.

B — LES ASPECTS CLINIQUES.

Voici donc un homme infecté par les *Brucella.*

L'incubation va durer de 8 à 21 jours.

La maladie proprement dite peut débuter brusquement par une subite élévation thermique à 40°, accompagnée de grands frissons. Mais le plus souvent, l'affection s'installera *insidieusement.* Le malade bien qu'éprouvant de la fatigue, des courbatures, vaque à ses occupations.

Cependant, la fièvre apparait, persistante, et contraint le malade à s'aliter.

Nous entrons dans la période d'état avec ses symptomes majeurs.

La fièvre s'est allumée, et la courbe de température dessine ses types divers.

Le tracé ondulant est le plus caractéristique, mais il n'est pas le plus fréquent. Nous pouvons le schématiser ainsi : une série d'oscillations ascendantes, une série d'oscillations en palier (avec maximum entre 39° et 40) une série d'oscillations descendantes. L'ensemble constitue une *onde* qui dure de 10 à 20 jours, suivie d'une période d'apyrexie de longueur moindre. Puis, le cycle recommence jusqu'à six fois et même plus.

A côté de ce tracé classique, nous trouvons beaucoup plus fréquemment celui d'une fièvre rémittente irrégulière : oscillations quotidiennes d'amplitude variable suivies de périodes subfébriles avec clochers inattendus, parfois sans lendemain, parfois annonçant les grandes vagues d'une fièvre hectique : c'est la fièvre folle de Schoull.

Les autres aspects sont ceux d'une fièvre continue à faible rémission, s'observant surtout au début, ou d'une fièvre intermittente pseudo-palustre que nous rencontrons plus tardivement, ou enfin d'un état subfébrile dans les formes atténuées.

Bref, les caractères de la courbe fébrile de la mélitococcie sont : le polymorphisme et la longue durée.

Accompagnant la fièvre, les sueurs, surtout nocturnes, si profuses qu'elles obligent les malades à changer cinq à six fois de linge par nuit. Elles sont en rapport avec les poussées thermiques.

Les douleurs sont fugaces, mobiles, à localisation imprécise. Elles siègent sur les muscles, les tendons, les os, les articulations ou les nerfs.

La splénomégalie est constante. La rate est toujours percutable, souvent palpable et parfois telle qu'elle permet l'individualisation de formes splénomégaliques. En outre, il existe une légère hépatomégalie.

La constipation théoriquement caractéristique est inconstante.

Dans les urines, on peut déceler un peu d'albumine.

La tension artérielle est normale.

La formule sanguine présente un très gros intérêt. Elle manifeste de la lencopénie avec lymphocytose, et on a pu affirmer l'existence d'une mélitococcie par l'existence de mononucléose.

L'asthénie est importante, et il y a un certain degré d'amaigrissement, signes traduisant une atteinte de l'état général qui est loin cependant d'être aussi grave que l'élévation thermique pourrait le laisser croire.

Fait remarquable, l'appétit peut être conservé, les malades supportent fort bien une température parfois très élevée (obs. 6).

Mais d'autres déterminations s'ajoutent à celles-ci.

Les plus fréquentes sont les localisations ostéo-articulaires et glandulaires.

a) Localisations ostéo-articulaires. — Ce sont des arthrites aiguës ou chroniques, surtout la « pseudo coxalgie méditerranéenne » et la spondylite, encore appelée mal de Pott méditerranéen, en raison de sa grande similitude avec le véritable mal de Pott.

L'articulation sterno-claviculaire n'échappe pas non plus à ce processus arthropatique si particulier. M. le Professeur Tapie en a observé plusieurs cas, vérifiés par la présence de *Brucella melitensis* dans le liquide de l'articulation.

b) Localisations glandulaires. — Ce sont la parotidite, la surrénalite, l'ovarite, la mammite, mais surtout l'*orchite* qu'en raison de sa fréquence, certains auteurs rangent parmi les symptomes cardinaux de la mélitococcie.

C'est une orchi-epididymite aiguë, douloureuse, apparaissant tardivement, accompagnée d'une exacerbation thermique. Elle peut être bilatérale. Elle dure de 3 à 15 jours. Le retour du testicule « ad integrum » *est la règle,* bien qu'il persiste souvent assez longtemps après elle de la frigidité par atteinte de la glande interstitielle.

En dehors de ces deux manifestations essentielles, arthrite et orchi-épididymite on observe plus rarement :

a) des localisations nerveuses et méningées intéressant les nerfs et leurs racines, la moelle, l'encéphale, soit isolément, soit le plus souvent conjointement, à tel point qu'on a pu isoler deux syndromes principaux : le *syndrome méningo-myelo-radiculaire* à début tardif, caractérisé par une paraplégie flasque avec intense réaction méningée ne s'accompagnant toutefois d'aucune manifestation clinique. Le liquide céphalo-rachidien présente de l'hyperalbuminose (1 à 4 gr.) et une forte leucocytose à prédominance de mononucléaires (100 à 250 en moyenne).

Le second syndrome nerveux est le syndrome *méningo-encéphalique* avec phénomènes paroxystiques

(troubles paresthésiques, poussées de migraines, convulsions), des phénomènes permanents (dépression mentale, surdité d'origine labyrinthique, céphalée, nausée, mais pas de signes cliniques de méningite) et des réactions biologiques caractéristiques de liquide C.R. qui est xanthochromique, hyperalbumineux (jusqu'à 9 gr.) et présente une hypercytose (450 éléments) avec prédominance de lymphocytes.

b) des localisations pleuro-pulmonaires. La plus fréquemment rencontrée est la bronchite. Mais certaines peuvent affecter le type de pneumopathie aiguë, allant de la congestion simple à la pneumonie.

c) des localisations hépatiques. Elles se présentent sous plusieurs formes. Soit forme à gros foie mou, soit forme hémorragique (epitaxis, hémoptysie, quelquefois purpura) et entraînant peu à peu l'anémie, soit forme cholécystique (rare).

L'hépatomégalie doit être rattachée à la mélitococcie. Il est indispensable de la distinguer d'autres hépatites qui peuvent être en rapport avec un état toxi-infectieux antérieur (éthylisme). Ces hépatites non mélitococciques demandant une extrême prudence dans le maniement de la vaccination intra-veineuse.

d) enfin des localisations diverses : spléniques, hématiques, rénales et cardiaques.

2°. — *Les Associations.*

Les Brucelloses, au lieu de se rencontrer à l'état pur peuvent évoluer concurremment avec d'autres infections. Nous ne retiendrons que la fièvre typhoïde et la tuberculose en signalant toutefois l'association de la mélitococcie et du paludisme, très rare en France.

L'association d'une brucellose à l'infection typhique est assez rare. Elle n'est bien souvent qu'une « typhose mélitococcique », c'est-à-dire une brucellose pure revêtant à s'y méprendre les apparences cliniques de la dothiénentérie. Le laboratoire pourra trancher la ques-

tion. Pour le séro-diagnostic en particulier, on ne devra tenir compte que de taux de dilution suffisamment élevés, supérieurs au 1/200e, car il existe des agglutinations de bacille d'Eberth par le sérum de mélitococciques.

L'association d'une brucellose à la tuberculose est d'un grand intérêt, car au cours d'une fièvre ondulante, l'intra dermo-réaction à la tuberculine est négative. La brucellose apparait donc comme anergisante vis-à-vis de la tuberculose, ce qui expliquerait qu'on voit celle-ci s'installer ou s'aggraver au cours d'une fièvre de Malte. Nous en avons comme témoin une malade hospitalisée pour une mélitococcie qui fit dans le service même une primo-infection tuberculeuse.

L'association précitée mérite par ailleurs d'être d'autant plus connue que les formes cliniques de la mélitococcie peuvent rappeler la tuberculose comme l'a établi Burnet le premier. Nous avons signalé les localisations articulaires qui posaient un problème de diagnostic différentiel.

Nous signalerons enfin les rapports de la mélitococcie et de la grossesse.

Il était admis jusqu'ici que seul le *Brucella abortus* provoquait l'interruption de la grossesse. De nombreux auteurs ont montré que *Brucella melitensis* est capable de provoquer et l'avortement chez les animaux, et l'avortement chez la femme. C'est Janbon et Caderas de Kerleau qui ont fourni la première vérification du fait en pathologie humaine.

3°. — *L'évolution.*

Nous avons indiqué déjà les formes évoluant vers les manifestations localisées.

Prenons donc une brucellose pure, sans complications.

I. — Elle peut affecter le plus souvent un type aigu ou subaigu, tous deux curables.

Le type aigu tout en présentant un tableau sévère est suivi au bout d'une quinzaine de jours d'une franche défervescence.

Dans le type subaigu ondulant, la fièvre est le symptôme majeur, le début et la défervescence sont lents, les poussées thermiques se reproduisent et l'évolution peut se prolonger un an et plus. Ce type se rapproche des brucelloses à tendance chronique dont on a cité des cas ayant duré plusieurs années et à propos desquels on a posé la question encore controyersée des *récidives de la fièvre de Malte.*

II. — Mais il existe des formes atypiques soit bénignes, soit malignes, ces dernières heureusement sont l'exception.

a) Nous rencontrerons en effet des brucelloses bénignes, avec légères poussées fébriles espacées, tellement bénignes qu'on a pu décrire une *forme ambulatoire* ou même latente, dans laquelle le malade n'accusait aucun symptôme.

b) Quant au *type malin,* il est caractérisé par une température en plateau à 40°, un pouls petit et rapide, des signes intestinaux et la mort au terme après trois semaines.

C — LES SIGNES DU LABORATOIRE

L'esquisse rapide des aspects cliniques et de l'évolution de la mélitococcie nous permettent de nous rendre compte de l'extrême difficulté de son diagnostic par la seule clinique. Fort heureusement, le laboratoire vient à notre aide.

1° *L'examen hématologique* nous donne une formule blanche à type de leucopénie et de lymphocytose. Et la *seule mononucléose* comme nous l'avons déjà signalé peut permettre sinon d'affirmer la mélitococcie, du moins de poser un diagnostic d'orientation.

2° *La séro-agglutination* paraît être la méthode de diagnostic la plus simple et la plus sûre. L'agglutination totale à partir du taux de 1/80e à 1/160e signe une infection mélitococcique évoluant depuis plusieurs semaines.

3° *L'hémoculture* est elle aussi un excellent moyen de diagnostic, mais ses résultats sont plus longs à nous parvenir. Il faut savoir qu'une première culture sur bouillon peut demander un long séjour à l'étuve. Et on a vu après des repiquages faits de dix en dix jours et tous stériles, survenir après un mois d'attente, une culture positive. Il faut donc adopter la règle de la persévérance. De plus, le pourcentage de résultats positifs dans les cas de *Brucella abortus* est loin d'être aussi brillant que dans les cas à *Brucella melitensis*. Néanmoins, cette notion d'évolution tardive du virus est bonne à connaître, puisqu'elle commande une longue observation des hémocultures (obs. VI).

4° Enfin, dernière méthode, l'*intra-dermo-réaction*

à la mélitine ou à l'abortine découverte par BURNET en 1922.

La technique en est extrêmement simple.

Elle consiste dans l'injection rigoureusement intradermique de 1/10 de cm^3 de mélitine dans la peau de l'avant-bras. Sur l'autre bras, on pratique une injection témoin de bouillon pur.

Une réaction positive est caractérisée par l'apparition, au bout de six à dix heures, d'une plaque erythémateuse, douloureuse à la pression et légèrement surélevée qui disparaît au bout de quarante-huit heures.

D. - L'EVOLUTION ET L'INTERPRETATION DE RESULTATS THERAPEUTIQUES

L'évolution capricieuse, déconcertante de la mélitococcie nous oblige à être très prudent dans l'appréciation de la valeur de nos interventions thérapeutiques.

Verrons-nous la fièvre tomber, l'appétit plus grand après l'administration de telle ou telle médication ? Gardons-nous d'en prôner trop vite son efficacité. N'y a-t-il pas là une simple coïncidence ? Il a pu s'agir là d'une brucellose bénigne qui a tourné court.

Même si la période d'apyrexie se prolonge, soyons réservés dans nos conclusions. Nous avons peut-être affaire tout simplement à une mélitococcie d'allure chronique qui va se réveiller un beau jour.

En un mot, nous ne pouvons jamais être absolument sûrs de l'efficience de notre intervention; nous n'avons aucun critérium pour reconnaître les modifications apportées au mouvement de la maladie. Celle-ci aurait peut-être évolué d'elle-même exactement de la même façon.

Cependant, l'hémoculture, quand elle devient négative après la mise en œuvre d'un traitement, nous apporte un élément solide d'appréciation des résultats.

Il faut être néanmoins circonspects dans nos affirmations sur le terrain de la thérapeutique antibrucellienne.

Devrons-nous alors négliger le problème thérapeutique ?

Bien au contraire. Car si nous avons rencontré des cas bénins, n'oublions pas que la fièvre de Malte peut

revêtir des formes extrêmement graves, voire même fatales ou risquant tout au moins de laisser le malade infirme sa vie durant, à la suite d'une pseudo-coxalgie par exemple.

De plus, la mise au point d'un traitement efficace, bien précis, de la mélitococcie est une nécessité impérieuse, étant donné son extension croissante, étant donné aussi que des moyens de prévention efficaces, tels par exemple que la vaccination, n'ont pas encore fait leurs preuves, malgré quelques statistiques encourageantes publiées par certains auteurs.

De l'ensemble de ces considérations sur les aspects et l'évolution de la mélitococcie, nous devons mettre en relief un fait important, c'est que la brucellose, quel que soit son type et son degré de gravité modifie toujours l'état humoral du sujet, chez qui elle développe un état *d'allergie* analogue à celui que provoque l'infection tuberculeuse. Cet état est révélé par l'intra-dermoréaction à la mélitine ou mieux à l'abortine, qui est positive chez les personnes actuellement ou anciennement infectées. Si son apparition est extrêmement variable, il n'en est pas moins réel. Et précisément en ce qui concerne les variations considérables dans la constitution de cet état d'allergie, les Professeurs Tapie et Planques rapportent l'histoire d'un sujet fébrile depuis plusieurs mois, présentant une hémoculture positive au *melitensis*, et chez lequel l'intra-dermoréaction fut faiblement positive. Par contre, la femme de ce malade chez laquelle fut faite à titre de réaction témoin une I.D.R. à la mélitine alors qu'elle était en parfait état de santé apparent, présenta une réaction de Burnet, intensément positive. Quelques semaines après, elle accusait une sciatique fébrile qui l'immobilisa. Le séro-diagnostic fut positif. Il s'agissait d'une mélitococcie authentique restée encore latente.

Cette notion d'allergie est à la base de toute la vaccinothérapie des brucelloses. On vérifiera le développe-

ment de l'état allergique par l'I.D.R. Le degré plus ou moins accusé de cette dernière nous guidera très utilement pour l'emploi des différents vaccins et leur dosage. Nous allons donc essayer de voir quelles sont les diverses thérapeutiques de la mélitococcie actuellement en usage.

III — LES PRINCIPALES MÈTHODES DE TRAITEMENT.

Elles sont essentiellement variées. Nous étudierons l'immunothérapie spécifique, la médication de choc, la chimiothérapie, la radiothérapie et nous exposerons la vaccination spécifique intra-veineuse.

A. — L'IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE

Elle se diversifie en serothérapie, vaccinothérapie sous-cutanée, antigénothérapie.

1° *La sérothérapie.*

Dès 1895, Wright l'utilisa.

Il employait un sérum antimelitococcique préparé en immunisant progressivement la chèvre, puis le cheval.

Il fit école, et Duran de Cottes en France, Aldrige et Eyre en Angleterre, Trambusti et Donzello en Italie s'appliquèrent à perfectionner la sérothérapie animale. Les derniers en date, Sergent et Lhéritier utilisent un sérum de cheval préparé par inoculation intra-veineuse de bacilles vivants, ou par injection sous-cutanée d'endotoxine.

Malgré tous ces travaux, les résultats obtenus par la sérothérapie animale ne se montrèrent pas encourageants.

On essaya sans plus de succès l'injection de sérum de convalescent et l'immuno-transfusion.

Darbois et Lauze songèrent à l'auto-hémothérapie que nous retrouverons plus loin, mais employée comme méthode de choc. Plus tard, d'Artauld et d'Œsnitz inaugurent l'utilisation de l'autosérothérapie. Enfin, Modinos et Lassablière réinjectent au malade de la

sérosité de vésicatoire : c'était la phlycténothérapie.

Aucune de ces méthodes n'a donné de résultats probants, à l'exception des quelques cas isolés de guérison.

Bien plus satisfaisant est le bilan de la vaccinothérapie proprement dite.

2° *Vaccinothérapie sous-cutanée.*

C'est Basset-Smith et Reyd qui préparent pour la première fois en 1907 un vaccin chauffé.

La liste est longue des tentatives effectuées depuis.

Deux groupes de vaccins sont proposés : les stock-vaccins surtout employés par l'Ecole Espagnole, les auto-vaccins usités en France.

a) Stock-vaccins.

Ils ont été utilisés les premiers.

On les obtient en mélangeant des souches sélectionnées de toutes les variétés existantes de brucella, à savoir :

Brucella melitensis d'origine humaine
— — *caprine*
— — *ovine*
Brucella abortus bovis d'origine humaine
— — — *bovine*
Brucella abortus suis.

Vaccin polyvalent, il multiplie les chances de succès, quelle que soit la variété de brucellose à laquelle nous avons affaire. Les souches sont choisies parmi les plus antigéniques et les plus virulentes de la collection sans cesse renouvelée.

On tue les microbes de plusieurs façons :

Soit par la chaleur pure, sans antiseptique, tels :

a) le vaccin de Lisbonne, de l'Institut Bouisson-Bertrand.

b) le vaccin de Dubois et Sollier de l'Institut Domerque.

Soit par les antiseptiques :

Ether. — Vaccin de Duran de Cottes,

Fluorure de NA. — Vaccin de NICOLLE,
Iode. — Vaccin de RANQUE et SENEZ.

On a utilisé un vaccin sensibilisé par le sérum de convalescent (CARONE). Les vaccins sont dosés à environ quatre milliards de germes par cc. On les utilisait jusqu'à ces derniers temps par la voie hypodermique à doses progressivement croissantes espacées de deux à cinq jours.

Les résultats sont variables et diversement interprétés par les auteurs.

Certains, tels COURY suivi par PHILIBERT et BEZANCON (dans leur traité de pathologie générale) les proscrivent comme inefficaces et dangereux. Et si BURNET leur reconnait quelques succès, il ajoute qu'ils ne sont pas nombreux.

Par contre, la méthode compte des défenseurs ardents : DURAN de COTTES, RANQUE et SENEZ, LISBONNE et JANBON. Ces derniers répondant aux détracteurs de la vaccinothérapie retournent avec esprit les termes dont ils se servent en disant que la méthode est parfois efficace et jamais dangereuse, lorsqu'elle est appliquée avec discernement.

Comme le disent LISBONNE et JANBON dans leur article de 1939 paru dans l'*E.M.C.* : la vaccinothérapie abrège considérablement la durée et l'évolution de la maladie, mais ne la guérit que dans une très faible proportion de cas. A ce titre, et pour ces auteurs, l'auto-vaccinothérapie lui serait supérieure et aurait à son actif 60% de succès.

b) L'auto-vaccin.

L'auto-vaccin est obtenu en émulsionnant dans 150 cc. d'eau salée la culture vieille de quatre jours de deux tubes de gelose. On chauffe à deux reprises à 58° pendant une heure. On injecte sous la peau de quatre en quatre jours des doses progressives en commençant par 1/4 cc. et en augmentant chaque fois de 1/4 à 1/2 pour arriver à la dose maxima de 2 cc. qu'on

pourra renouveler une ou plusieurs fois en se basant sur l'évolution de la courbe thermique.

L'injection est souvent accompagnée d'une réaction fébrile à 40 ou 41°. Le lendemain, la température tombe nettement au-dessous de son chiffre marqué antérieurement. L'action favorable du vaccin est révélée par le raccourcissement de la période fébrile, et par le fait que les localisations tenaces, si fréquentes dans la brucellose, sont évitées.

3° *L'antigénothérapie.*

C'est l'emploi des extraits des corps microbiens : mélitine et endoprotéine des *Brucella.*

a) La mélitine.

La mélitine est simplement le liquide obtenu par Burnet par filtration sur bougie de porcelaine d'une culture en bouillon du *Brucella melitensis* ou de *Brucella abortus.*

La mélitine constitue vraiment un agent thérapeutique efficace.

C'est en recherchant l'I.D.R. de Burnet que ce mode de traitement a été suggéré. Lemierre rapporte un cas publié avec Marchal et Jaubert d'une femme atteinte de brucellose ayant occasionné déjà six rechutes fébriles et à qui fut pratiquée à l'issue de la dernière, une I.D.R.. Avec la réaction locale se produisit une réaction générale avec frissons, courbatures, ascension thermique au-dessus de 39° et apparition d'une splénomégalie. Mais trois jours après, la fièvre disparaissait brusquement et définitivement. Par la suite, Debre, Marie, Giroud ont rapporté le cas d'une injection de mélitine, qui, pratiquée par erreur par voie intramusculaire eut une action favorable. Olmer et Cazalas utilisant alors la mélitine comme agent thérapeutique ont constaté une guérison, après injection intra-musculaire de 1/4 cc. de mélitine. Depuis Sergent et Payot, Melnotte et Masson, Cambessèdes, Nattan-Larrier, Lisbonne et Janbon ont constaté les mêmes faits.

On peut donc utiliser la mélitine à titre curatif. Il faut compter sur trois ou quatre injections intra-musculaires de 1/4 à 1 cc. Il se produit une réaction vive, mais sans danger.

Signalons de plus que Hababou-Sala et à la suite d'autres cliniciens français ont obtenu de bons résultats en administrant la mélitine « per os » 2 cc. tous les matins.

b) L'endoprotéine.

Plus active que la mélitine, l'endoprotéine est un agent thérapeutique de haute valeur. C'est Reilly qui le premier l'a utilisée. L'endoprotéine est une solution de protéines extraites de cultures de *Brucella melitensis* et *Brucella abortus*. Cambessèdes et Garnier ont apporté leur concours et ont mis au point le vaccin. L'action de l'endoprotéine consiste à déterminer un choc protéinique comme nous le préciserons plus loin.

On l'emploie en injections intra-musculaires pouvant atteindre jusqu'à 1 cc., injections généralement répétées trois ou quatre fois tous les huit jours.

Tout comme la mélitine, l'endoprotéine provoque souvent une importante poussée fébrile. Cambessèdes, Lemierre et Laporte ont montré que les résultats étaient fonction de l'état allergique du malade : l'I.D.R. en est le témoin, et le traitement par l'endoprotéine aura d'autant plus de chances de succès que l'I.D.R. est plus accusée.

Janbon a utilisé l'antigène C.R.F.O. (Centre de Recherches sur la fièvre ondulante) de Montpellier, en injections intra-dermiques, commençant par 1/20 de cc. et progressivement accrues selon l'état d'allergie du sujet.

L'endoprotéinothérapie constitue une méthode du plus haut intérêt.

Sur trente cas présentés par Cambessèdes et Garnier, vingt sont absolument démonstratifs. En se conformant aux règles qu'ils donnent, le succès peut être obtenu.

Il faut tout d'abord qu'il existe chez le malade un état d'allergie qu'indique l'I.D.R., pratiquée périodiquement, sans se lasser. En second lieu, le traitement est aléatoire quand les brucelloses se compliquent de localisations organiques secondaires : osseuses, articulaires ou autres. De plus, quand il s'agit d'individus âgés, épuisés et amaigris par la maladie, il faut être prudent. Telles sont les méthodes d'immunothérapie utilisées dans les brucelloses. Que faut-il en penser ?

4° *Considérations pratiques.*

En dehors de la sérothérapie qui n'a plus d'intérêt à l'heure actuelle, c'est à la vaccination ou à l'antigénothérapie que l'on s'adressait habituellement jusque aujourd'hui. Trois ordres de considérations sont à noter :

a) La valeur antigénique des vaccins et des antigènes semble assez bien définie par la formule de LEMIERRE qui considère l'endoprotéine comme supérieure à l'autovaccin, celui-ci plus efficace que le stock-vaccin, la mélitine venant en dernier lieu.

b) Leur mode d'action est diversement interprété. S'agit-il d'un processus commun d'immunité, d'un phénomène de choc ?

Les deux processus ne sont pas exclusifs.

Peut-être s'agit-il comme le pense LEMIERRE d'un choc protéique spécifique.

D'une part, en effet, les réactions de l'antigène s'apparentent aux phénomènes colloïdo-clasiques; d'autre part la spécifité de l'antigène est requise. D'ailleurs, les agents producteurs de choc, utilisés, ne donnent pas des résultats comparables à ceux des antigènes spécifiques.

c) Le moment d'utilisation de ces vaccins semble fonction des résultats de l'I.D.R. Ceux-ci doivent être utilisés en période d'allergie franche, c'est-à-dire lorsque les I.D.R. sont positives. Du reste le degré de

l'allergie, en d'autres termes l'intensité de la réaction, n'est pas seulement une indication à l'application de la méthode, il est un élément directeur de la posologie du vaccin : à réaction forte, doses faibles et vice-versa.

Voici donc exposés les procédés habituels de l'immunothérapie de ces dernières années; auto-vaccin, endoprotéine semblent les plus en faveur; leur application est fonction des règles précédemment décrites.

B - LA MEDICATION DE CHOC.

La médication de choc que nous abordons maintenant conserve pour certains sa valeur. Elle comprend : l'hémothérapie, la vaccination intra-veineuse non spécifique, l'injection intra-veineuse de métaux colloïdaux, l'abcès de fixation.

1° L'*hémothérapie.*

a) L'autohémothérapie, préconisée par Zoeller se solde en définitive par de nombreux échecs, avec cependant quelques guérisons après apparition d'une poussée thermique.

b) L'auto-sérothérapie, justiciables des mêmes remarques, aurait guéri un malade de Boutboul.

c) La transfusion sanguine est surtout recommandée, on le comprend aisément dans les formes de brucelloses hémorragiques.

d) S'apparentant à l'hémothérapie, la lactothérapie est peu employée, parce que mal tolérée. Elle a suggéré à Setbon (de Tunis) une méthode curieuse, à la fois sérothérapique, vaccinothérapique et colloïdoclasique : c'est l'injection sous-cutanée de 5 cc. de lait tyndalisé, d'une chèvre infectée par la brucellose et complètement guérie. Bien que séduisante, de prime abord, cette méthode ne s'avère pas supérieure aux autres.

2° *La vaccination intra-veineuse non spécifique.*

Jullien (de Joyeuse en Ardèche) a obtenu d'heureux résultats avec un vaccin non spécifique chauffé.

La vaccination intra-veineuse non spécifique est surtout employée en Angleterre et en Amérique où on uti-

lise un vaccin quelconque, le T.A.B. par exemple, toujours dans le but de provoquer un choc thermique dont on peut également rechercher la production par l'injection intra-veineuse de métaux colloïdaux.

3° *Les métaux colloïdaux.*

L'électraurol, le rhodium colloïdal, l'électrargol, préconisé par Weil et Ménard n'ont pas donné des résultats bien encourageants.

Bien que n'entrant pas dans le cadre des médications de choc proprement dites, l'abcès de fixation peut en être rapproché.

4° *Abcès de fixation.*

Rozies utilise de la térébenthine vieillie, à haute dose (5 cc.) pour des résultats la plupart du temps aléatoires.

Récemment, les Américains Bennett et Krusen ont préconisé l'hyperthermie artificielle dont ils disent avoir obtenu les meilleurs résultats.

C. - LA CHIMIOTHERAPIE

Nous signalerons d'abord pour mémoire le bleu de méthylène, l'urotropine intra-veineuse et la quinine à haute dose prônée par de Brun. Pieri et Mourin ont voulu lui substituer l'iodobismuthate de quinine, Ross et Patron-Martin le mercurochrome.

Seuls quelques agents chimiques doivent être retenus: les sels d'acridine, les arsénobenzènes, les sulfamides.

1° *Sels d'acridine.*

En 1926, G. Izar montre l'énergique action bactéricide *in vitro* des sels d'acridine sur *Brucella melitensis*. En clinique, Janbon, Lisbonne et plusieurs autres ont utilisé l'acridinothérapie.

L'acridine est utilisée en solution à 2 % en administration intra-veineuse. On tâte la susceptibilité du malade avec une dose minima : 10 gr. soit 5 cc. On augmente progressivement la dose en espaçant les injections.

Dès l'apparition des premiers symptômes d'intolérance (vomissements) on revient à la dose inférieure; il ne faut jamais excéder 1 cgr. par kilog corporel.

Certaines manifestations accompagnent l'administration des sels d'acridine : sensation de chaleur au visage et au périnée, urines jaunes, ictère gonacrinique, etc... Il faut éviter l'exposition au soleil, sous peine de voir se produire le coup de soleil acridinique.

Les résultats heureux sont incontestables au témoignage de Izar, Darre et Lafaille, Lisbonne et Auber, Bethoux, Janbon et Dufrenois. Lemierre rapporte le cas observé avec Mahoudeau-Campoyer, d'une femme

en pleine troisième onde fébrile, malade depuis un mois, dont la température tomba brusquement et définitivement après la deuxième injection intra-veineuse de la solution de jaune d'acridine.

Malheureusement, la méthode offre des dangers. Tout d'abord, elle requiert une extrême attention technique, car la pénétration d'une petite quantité dans le tissu cellulaire provoque des phénomènes locaux graves tels que phénomènes pseudo-phlegmoneux suivis de rétraction fibreuse cicatricielle. Selon Lieugme, une action toxique générale peut se produire, surtout chez les sujets à foie et rein déficients.

2° *Les arsenobenzènes.*

Ils sont également d'un maniement dangereux.

C'est le novarsénobenzol qui est actuellement employé, et il est de fait que beaucoup de cliniciens ont publié de nombreux cas traités favorablement par cette méthode. Puic l'accuse de provoquer des manifestations hépatiques et des troubles sanguins. Quoi qu'il en soit, Lisbonne et Janbon la considère avec L. Rimbaud et G. Anselme-Martin comme un des traitements de choix, des brucelloses, sous réserve de précautions. L'abstention est de rigueur chez les insuffisants hépatiques et dans tout syndrome hémorragique.

Les règles d'utilisation sont les suivantes :

Injections intra-veineuses répétées cinq ou six fois, de 0 gr. 15 à 0 gr. 30 de novar.

On obtient ainsi parfois des cassures de la courbe thermique. Mais le médicament s'avère inefficace dans les formes datant de plusieurs mois.

L'éventualité d'accidents par les arsénobenzènes et l'inconstance de leur action n'encouragent guère à leur utilisation.

3° *Les sulfamides.*

C'est une méthode thérapeutique séduisante parce

qu'extrêmement simple.

Malgré le nombre imposant des cliniciens qui en ont fait l'essai dans les brucelloses, la sulfamidothérapie

La chimiothérapie des brucelloses ne serait pas complète si nous n'avions signalé les essais effectués avec la Pénicilline.

Malgré les espoirs que sa découverte a suscités, espoirs de juguler toutes les infections, il faut avouer que sur les *Brucella* soit *in vivo*, soit *in vitro*, son action est nulle.

Quant à la streptomycine, elle aurait une action, mais il s'agit là d'une méthode encore à l'étude.

D. - LA RADIOTHERAPIE

Le tableau de la thérapeutique des brucelloses que nous venons de brosser serait incomplet si nous ne parlions pas d'une méthode physique nouvelle, la téléroentgenthérapie totale, c'est-à-dire l'irradiation de rayons X à travers le corps.

En 1934, le Dr André Denier s'est fait le promoteur de cette thérapeutique dans une communication à la Société de Radiologie Médicale de France.

Il s'agissait d'une mélitococcie évoluant depuis quarante-cinq jours, avec une fièvre oscillant autour de 38°5.

Le Dr Denier pratiqua une irradiation totale, et le lendemain, la fièvre disparut.

Persistèrent seules les sueurs.

Huit jours après, une deuxième irradiation est effectuée et trois jours plus tard, les sueurs disparaissaient.

Au vingt-cinquième jour, le malade allait bien. Il n'avait jamais eu de fièvre. Aucune autre thérapeutique n'avait été appliquée.

Poursuivant ses essais, le Dr Denier publie le résultat de quatre cas en 1935. Actuellement, il enregistre dix-sept cas.

D'autres électro-radiologistes, Pierre Dufour, de Mâcon, J. Aimard, de Vichy, le premier en 1941, le second en 1945 rapportent des observations de guérison à leur tour.

La technique consiste à coucher le malade en chien de fusil et à placer la chambre d'ionisation entre les cuisses du malade. Tout le corps sauf les pieds est

irradié.

La première séance amène souvent la chute de la température au deuxième jour ou tout au moins une modification de la courbe.

La deuxième séance est pratiquée huit jours après.

Il peut se faire qu'une troisième soit nécessaire.

A la suite de ces irradiations de ces « bains généraux de rayons X », l'état général se transforme, l'appétit revient, l'asthénie disparait, qu'aucun « fortifiant » n'aurait pu vaincre.

Si cette méthode est employée à une échelle plus grande et si les résultats sont aussi heureux que ceux enregistrés par les précédents auteurs, il faut avouer que la téléroentgenthérapie a de quoi séduire par sa simplicité.

IV — LA VACCINATION SPÉCIFIQUE INTRA - VEINEUSE.

A. Les travaux antérieurs.

Cette méthode qui constitue le but de notre travail avait été déjà tentée par BURNET, qui a rapporté quelques cas de guérison. Mais il signale des réactions extrêmement violentes et dangereuses.

Reprise par l'école italienne, elle devait donner entre les mains de FERRATA, DI GUGLIEMO, VIERRATI, BIONCHI, des résultats excellents dans des conditions techniques bien réglées.

PICARD (d'Arles) a utilisé le vaccin italien, suivi parfaitement les indications relatives à sa posologie. Il n'a enregistré aucun succès, au point que jusqu'en 1939, JANBON et LISBONNE dans leur article de l'Encyclopédie médico-chirurgicale considèrent la vaccination intra-veineuse comme une technique d'exception, en raison des dangers qu'elle comporte.

Par contre, quelques années plus tard, ils reprennent l'étude de ce procédé de vaccination, en utilisant du stock-vaccin non dilué (vaccin antimélitococcique C.R. F.O. : LISBONNE).

A la Société des Sciences médicales et biologiques de Montpellier et du littoral méditerranéen, MM. JANBON, CHAPTAL et BRUNEL rapportent le 2 février 1945 le résultat d'une expérience d'une centaine de cas qui leur permet de conclure à la parfaite efficacité et à la totale inocuité de la méthode, applicable à tous les âges et à tous les moments de la maladie.

Certes, l'application ne doit pas en être quelconque et les formes viscérales graves, ou les viscéropathies

préexistantes doivent en être exclues. C'est le point du reste sur lequel nous insisterons particulièrement; un bilan rénal précis, une étude approfondie du fonctionnement hépatique, un examen attentif du système cardio-vasculaire doivent précéder toute action thérapeutique. Dans cette même communication, les auteurs posent en outre la technique du traitement et ses résultats. Nous donnerons plus loin les indications relatives à la technique : ce sont elle, en effet, qui ont été suivies dans les cas traités ici. Quant aux résultats, ils se manifestent par l'évolution générale de la maladie dont l'amélioration est d'autant plus nette que l'affection a été traitée plus précocement, par l'évolution des déterminations articulaires, et des syndromes douloureux.

En résumé, ils considèrent que la vaccination intraveineuse spécifique constitue le procédé le plus facilement réalisable et le plus sûr de l'antigénothérapie spécifique. Cette opinion a une valeur considérable si l'on tient compte d'une part, de l'expérience des auteurs montpelliérains en matière de mélitococcie, d'autre part, du nombre des cas qu'ils rapportent au regard duquel nos observations sont bien limitées. Néanmoins, les résultats heureux que nous publions, l'innocuité de la méthode que nous pouvons confirmer, sous réserve du choix des malades, nous paraissent devoir apporter une contribution intéressante, quoique modeste, aux travaux montpelliérains.

En mai 1946, MM. Chaptal, Vallet, Bertroud et Paillet publient un cas de mastite mélitococcique avec positivité de l'I.D.R. du séro-diagnostic, de l'hémoculture, qu'ils traitent par les injections intra-veineuses de vaccin spécifique. Ils voient dans l'efficacité remarquable de la thérapeutique utilisée une preuve supplémentaire de la nature mélitococcique de l'affection.

En novembre 1946, M. Godlewski (Montpellier), à la Société Médicale, rapporte son impression au sujet des cas qu'il a observés personnellement : résultats fréquemment bons. Il discute la posologie à adopter,

Si l'I.D.R. doit théoriquement servir de base, il vaut mieux débuter par des doses faibles (1/40). Le nombre des injections est variable selon les résultats obtenus : parfois une seule, parfois deux suffisent, parfois six sont nécessaires. Cette conception du traitement basée sur l'étude rigoureuse de la courbe thermique, les réactions du sujet, l'intensité du choc, la disparition des phénomènes douloureux, la résolution plus ou moins rapide des viscérités mélitococciques, nous paraît être la bonne et préférable à une posologie systématisée en formules mathématiques.

En somme, aux mains des auteurs montpelliérains, la vaccination intra-veineuse spécifique a donné d'excellents résultats. Certes, ils ne considèrent pas la valeur de la méthode comme absolue, néanmoins, le pourcentage des évolutions heureuses ou raccourcies, associé à la parfaite innocuité du traitement, leur permet de penser que la vaccination intra-veineuse spécifique constitue jusqu'à ce jour le meilleur traitement de la mélitococcie.

Ce procédé constitue en outre un élément de diagnostic que nous ne saurions omettre de signaler et que rapportent MM. Janbon, Chaptal et Pages : le choc hautement fébrile constaté à la suite de l'injection endoveineuse est pratiquement constant et fait défaut chez les sujets tarés ou atteints d'une affection quelconque. Il existe même chez les mélitococciques avérés dont l'I.D.R. est négative. Par contre (seule cause d'erreur) il existe chez les sujets allergiques ne présentant pas de brucellose en évolution.

Cette communication est extrêmement intéressante pour nous, si l'on considère notre observation n° 6. La vaccination intra-veineuse fut pratiquée sans certitude de diagnostic sur une observation clinique simple, quoique rigoureuse. La réaction de choc observée fut intense et même dramatique (bien que sans conséquence grave). A la lumière de la communication du Professeur Janbon, nous pouvons la considérer comme

une test-biologique que confirma la guérison et ultérieurement l'hémoculture, tardivement positive.

B. Application pratique.

C'est à la suite de ces travaux que M. le Professeur Tapie introduisit dans son service où un nombre de mélitococciques en provenance des Pyrénées est assez considérable, la vaccination intra-veineuse. Ce sont les six premiers cas traités que nous publions et qui font l'objet de notre travail.

Nous allons préciser un certain nombre de points relatifs à la technique et au sujet.

a) 1° La posologie adoptée fut sensiblement celle indiquée par le Professeur Janbon, et qui figure sur la notice adjointe aux boites d'ampoules délivrées par l'Institut Bouisson-Bertrand, et que nous reproduisons.

1re	injection	1/20 cc.
2e	—	1/10°
3e	—	1/2
4e	—	1
5e	—	1

injections espacées de trois à quatre jours.

Cependant, nous avons adopté le quarantième de cc. comme dose initiale, l'intensité du choc salutaire et l'évolution de la température les jours suivants servant de guides pour les doses ultérieures. Il fut cependant pratiqué la dose initiale des 1/20 chez les malades des observations 2 et 4.

2° Le nombre des injections a été variable selon les malades. Chez quatre d'entre eux, deux injections ont suffi à obtenir un bon résultat, chez un cinquième, une seule a donné une guérison nette. Par contre, chez la jeune fille de notre observation n° 6, il fut pratiqué quatre injections. Le rythme de celles-ci est fonction des réactions générales du sujet. Il semble cependant que l'espace de trois à quatre jours puisse être diminué ou allongé sans inconvénient notable.

3° Que l'intra-dermo-réaction ait été positive ou

négative, les résultats ont été les mêmes et ceci est intéressant si l'on considère qu'on n'avait classiquement d'action avec la vaccination sous-cutanée habituelle, que chez des sujets allergiques.

6° Les réactions, en dehors des malades des observations 3 et 6 ont été violentes. Mais si le malade n° 3 a présenté des phénomènes délirants, la jeune fille n° 6 une tendance au collapsus, il n'en reste pas moins que ces accidents ont été de courte durée et ont eu une évolution heureuse.

Mais la connaissance de ces faits doit nous rendre prudents et à ce titre il nous parait préférable d'appliquer cette thérapeutique chez des malades en clinique ou hospitalisés.

b) L'examen préalable des sujets chez lesquels doit être appliqué la vaccination intra-veineuse est essentiel. En dehors de l'examen clinique minutieux, nous devons tenir compte des éléments suivants :

1° du degré de la température. Il ne nous parait pas logique d'intervenir en pleine onde fébrile avec des températures de 39 à 40°. Le plus sage est d'attendre un état subfébrile. Le choc salutaire sera plus apparent (donc plus facile à juger) et plus inoffensif (le malade se défendant mieux).

Ce n'est qu'exceptionnellement et dans les formes hautement fébriles qui d'emblée s'annoncent mal, que les températures élevées ne paraissent pas une contre-indication.

2°) de l'état du rein. Chez tous les malades, il a été pratiqué une constante d'Ambard, une phénol sulfone phtaléine une densimétrie.

3°) de l'état du cœur. La prise de la tension artérielle est on le conçoit élémentaire et l'examen radioscopique du cœur et l'électro-cardiogramme sont des des compléments indispensables chez les sujets âgés ou au moindre doute.

4°) de l'état du foie. Le malade d'une de nos observations, alcoolique avéré, porteur d'une hépatomégalie, légèrement subictérique bénéficia du traitement. Mais la dose initiale fut du quarantième de cc.; une thérapeutique cholagogue, antiseptique et hépatothérapique fut instituée avant la vaccination. Il s'agissait là d'un cas limite : le temps de saignement et le temps de coagulation étant normaux. Il serait bon de les rechercher dans tous les cas analogues et de compléter si besoin est par les épreuves fonctionnelles telles que les conçoit FIESSINGER.

5°) de la sensibilité du système nerveux. Il semble que l'adjonction préalable de gardénal ne soit pas inutile chez les sujets à instabilité vago-sympathique, émotifs, hyperexcitables. Cette pratique diminuerait peut-être les réactions délirantes dramatiques telles celles qui furent observées chez notre malade n° 3.

V. — OBSERVATIONS

OBSERVATIONS I

Il s'agit d'un M. X... (Joseph), âgé de 47 ans, vétérinaire, qui entre dans le service le 1er juillet 1946 pour y être traité pour une brucellose, diagnostiquée par le médecin traitant.

A l'interrogatoire, nous apprenons qu'à la fin mars, il y a donc trois mois, notre vétérinaire a pratiqué une délivrance artificielle sur une vache. Quinze à vingt jours après, il a été pris de douleurs à toutes les articulations, accompagnées de myalgies localisées très diversement. La température oscille entre 37°5 et 38°5. Il avait des sueurs profuses et de l'insomnie avec agitation. Il était asthénique et constipé. Tableau classique de la Fièvre de Malte.

La maladie évoluant, un amaigrissement de 11 kg. se produisit. La température reste oscillante, avec des rémissions d'une semaine environ. Soupçonnant à juste titre la mélitococcie, le médecin fait effectuer un séro-diagnostic qui se révèle positif, et un mois après, l'intra-dermo-réaction devient également positive. Le diagnostic de brucellose est indiscutable. Un traitement mixte, chimiothérapique et colloïdoclasique est institué : quatre injections intra-veineuses de gonacrine et l'autohémothérapie.

Sous l'effet de cette thérapeutique, les arthralgies rétrocèdent ainsi que les myalgies, mais la courbe thermique reste inchangée.

C'est dans ces circonstances que le malade entre dans le service.

On se trouve en présence d'un homme très amaigri,

très asthénique, mais n'accusant aucune douleur spontanée. La température oscille entre 38° et 39°5 et s'accompagne de sueurs profuses, avec un pouls variant entre 66 et 110.

A l'examen, on note que le foie déborde le rebord des fausses côtes de trois travers de doigt environ. La rate est grosse. Sujet éthylique.

Les autres appareils sont indemnes.

L'examen du sang donne : urée, 0,35 et la formule sanguine suivante :

Polynucléaires, neutrophiles.	53
Lymphocytes.	43
Moyens mononucléaires.	4

Le temps de saignement est de 2'5.
Le temps de coagulation est de 9'

L'intra-dermo-réaction fortement positive est ecchymotique. La séro-agglutination se fait au taux de 1/320e.

L'observation que nous rapportons ici constitue un cas typique de brucellose contractée par contamination directe confirmant ce que nous avons dit plus haut au sujet de l'étiologie ou plutôt de l'épidémiologie.

On injecte, par voie intra-veineuse 1/40e de cc. du vaccin de Lisbonne, dose faible en raison de l'éthylisme du sujet.

La température bondit de 37° à 40°8 pour osciller pendant cinq jours entre 37° et 38°.

Cinq jours après, on réinjecte une dose de 1/30 cc. Même mouvement thermique à 40°7 douze heures après, suivi d'une chute brusque à la normale.

Le malade sort à la fin juillet complètement guéri. Il était entré au début du mois.

Le 20 novembre 1946, c'est-à-dire quatre mois après, rien n'est à signaler, le malade a repris une vie tout à fait normale.

Voici donc un cas de mélitococcie évoluant trois mois sans amélioration notable qui tourne court quinze jours après deux injections, effectuées à six jours d'intervalle.

OBSERVATION II

Voici M^me^ M... (Marie-Louise), cuisinière, âgée de 32 ans.

Le 6 mai 1946, elle a éprouvé des frissons et sa température s'est élevée à 39°.

Quelques jours après, elle a présenté des douleurs au niveau de l'articulation coxo-fémorale gauche.

Le diagnostic de mélitococcie est porté. La malade se rappelle d'ailleurs avoir consommé des petits fromages frais à une date qu'elle ne peut préciser.

Huit jours après, la température décroît et la malade se lève quelque temps, mais l'asthénie croissante l'oblige à s'aliter.

Vers le 10 juin, plus d'un mois passé, la température oscille entre 38° et 39°5 et se maintient à ce niveau jusqu'à son entrée dans le service le 25 juin 1946.

Entre temps, une séro-agglutination était positive au 1/80^e^ le 21 juin.

Aucun antécédent caractéristique, si ce n'est une pleurite gauche à 24 ans et une fausse couche.

Rien à signaler par ailleurs.

Le T.A. est 11,5 — 7.

Le foie est légèrement hypertrophié, abaissé de deux à trois centimètres.

Quelques gargouillements dans la fosse iliaque droite.

Pas de constipation.

La rate est normale.

Les examens de laboratoire nous donnent :

Urines : ni sucre, ni albumine.

Sang : azotémie, 0, 27

B.W., négatif.

Formule sanguine : 46 polynucléaires

20 lymphocytes

20 moyens mononucléaires

11 grands
3 monocytes.

L'I.D.R. positive.

Le 2 juillet, huit jours après son entrée, la température dépassant toujours 38°, on injecte 1/20 cc. de vaccin par voie intra-veineuse.

La température monte à 40°6 dans les douze heures pour redescendre à 37°8-38°4.

Quatre jours après, on injecte à nouveau 1/10e de ce vaccin. Température à 40°6 suivie d'une chute aux environs de 37°6.

Après un nouveau délai de quatre jours, on injecte 1/10e de cc. La température monte encore à 40°4. Dès le lendemain, c'est le retour à la normale jusqu'à ce jour.

En conclusion : brucellose évoluant depuis plus de deux mois et cédant en l'espace de 15 jours à la vaccination.

OBSERVATIONS III ET III bis

En janvier 1946, M. W... (René), âgé de 31 ans, ajusteur, se plaint de lombalgies fébriles et reste un mois au repos. Puis tant bien que mal, il reprend son travail.

Mais un mois et demi après, à nouveau, il lui faut garder le lit. Il présente une arthralgie bilatérale des poignets, de la fièvre et un amaigrissement notable. Il a des sueurs, des frissons, est asthénique et anorexique.

Au bout d'une vingtaine de jours, la fièvre rétrocède, le malade se lève. Une semaine après, il s'alite de nouveau.

C'est le 24 juillet 1946 qu'il entre dans le service de M. le Professeur TAPIE, après avoir été considéré comme un arthritique rhumatisant et avoir reçu colchicine et thionaïodine.

La température oscille aux environs de 38°. Il présente une arthralgie marquée du poignet gauche, continuelle et exagérée par la pression.

Pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie cliniquement décelables.

La T.A est de 13-7.

Mais un souffle systolique, qui a pu au début de son affection faire discuter une endocardite maligne n'est vraisemblablement à rattacher qu'à une cardiopathie congénitale, probablement un rétrécissement pulmonaire.

Les examens de laboratoire nous donnent :

Sucre et albumine	Néant
B. W.	Négatif
I. D. R.	Négative
Séro-diag.	Positif.

La fiche hématologique a malheureusement été égarée : elle dénotait une importante mononucléose.

Une semaine après l'hospitalisation, on pratique une injection intra-veineuse de 1/40 cc. La température

monte à 40°8 pour redescendre ensuite aux environs de 37°.

Mais nous devons signaler que la réaction fut très violente, et s'est accompagnée même de phénomènes délirants.

Six jours après, on injecte à nouveau le vaccin à la dose de 1/30 cc. Nouvelle ascension thermique suivie d'une défervescence, qui se maintient définitivement.

Jusqu'au 20 décembre 1946, date à laquelle s'arrêtent les informations, il n'y a rien à signaler.

OBSERVATION III bis

Elle concerne la femme du malade précédent, contaminée en même temps.

En mai 1946, elle eut une première poussée thermique à 40° d'une durée de quarante-huit heures. Puis, de quinze jours en quinze jours, se manifestèrent d'autres crises de pyrexie et de sueurs. Par ailleurs, la malade maigrissait, était anorexique et asthénique.

Elle présente actuellement des douleurs articulaires de type rhumatismal à l'épaule gauche et aux deux genoux. Tous les appareils sont normaux : ni splénomégalie, ni hépatomégalie.

Pas de constipation.

Une T.A. à 13-7.

Les examens de laboratoire révèlent :

Sucre et albumine. . . . . Néant

B. W. . . . . Négatif.

Formule sanguine :

44 polynucléaires

11 lymphocytes

42 moyens mononucléaires

3 grands mononucléaires.

Le lendemain de son entrée dans le service, on

injecte 1/30e de vaccin par voie endo-veineuse. La température monte à 40°4 et redescend aux environs de 37° durant 5 jours. Après quoi, on réinjecte 1/20e de cc. Ascension thermique à 39° suivie d'un retour définitif à la normale.

Les observations III et III *bis* concernant deux cas de mélitococcie contractée à l'occasion d'ingestion de fromage de chèvre frais acheté par une coopérative. Nous avons appris par la suite que plusieurs sujets qui s'y approvisionnèrent avaient présenté des arthralgies fébriles dont le diagnostic ne fut fait que rétrospectivement après que furent identifiés nos deux cas conjugaux dans le service.

Indépendamment de son intérêt au point de vue des résultats thérapeutiques, ces deux observations sont intéressantes, car elles sont révélatrices d'une petite épidémie circonscrite.

OBSERVATION IV

X... (Laurent), âgé de 38 ans, plâtrier, entre dans le service en mai 1946.

Le 19 avril, le malade a fait une poussée fébrile à 39° (qui a résisté à la sulfamidothérapie) avec frissons, céphalée, épistaxis et sueurs abondantes. On ne relève ni constipation, ni vomissements, ni point de côté, pas davantage d'arthralgies.

Pendant quinze jours, la température oscille entre 38° et 39°.

Soudain, vers la fin avril, dans la nuit, le malade est pris d'une douleur brusque, en coup de poignard, au niveau de l'hypochondre gauche, qui perd son caractère paroxystique pour prendre la forme d'un endolorissement continu avec parfois spontanément des réveils aigus, surtout à l'occasion des changements de position. Cette douleur, qui siège sous le rebord costal gauche, n'irradie pas.

Devant sa persistance et sa violence, le malade se fait hospitaliser.

L'interrogatoire nous révèle qu'à la fin mars, le malade a passé une quinzaine de jours à la campagne, dans le Lot chez des chevriers dont le troupeau compte de nombreux cas d'avortements.

Dans les antécédents, on note une pleurésie gauche en 1937; en 1944, une syphilis immédiatement et énergiquement traitée par le Bivatol.

Le malade est très asthénique, amaigri (perte de 7 à 8 kg. depuis le début de l'affection). Son teint est jaune. L'hypochondre gauche est le siège d'une douleur spontanée exagérée par la toux et par la pression, sous le rebord costal gauche et ne s'irradiant pas. La palpation nous révèle une grosse masse à développement surtout antérieur, douloureuse à la pression et qui parait être la rate. Ses limites sont imprécises : on a l'impression d'une sorte d'empâtement.

A la percussion, on perçoit une matité latérale et postérieure contrastant avec une sonorité antérieure.

L'appareil pulmonaire est normal, avec cependant une légère submatité de la base gauche, séquelle de sa pleurésie.

Le cœur est normal.

La T.A est de 10,5-6.

La langue est saburrale. Il n'y a pas de troubles digestifs.

Pas d'hépatomégalie.

Les réflexes sont normaux : ni Babinski, ni Argyll Robertson.

Le 9 mai, le séro-diagnostic est positif à 1/1520e.

Par contre, l'I.D.R. à la mélitine est négative.

Albumine et sucre. .... Inexistants

B. W. ..... Négatif.

Agotémie à 0,45.

La numération globulaire nous donne :

4.480.000 hématies,
8.500 leucocytes,
75 % d'hémoglobine.

La formule sanguine est la suivante :

Polynucléaires neutrophiles.	53
Lymphocytes.	35
Moyens mononucléaires.	7
Grands mononucléaires.	2
Monocytes.	3

Le 12 mai, le malade fait un clocher fébrile à 39-40° qui accompagne un orchi-épididyme droite. Le testicule est gros et douloureux, le scrotum œdématié, rouge et chaud. Cette orchite évolue pendant une quinzaine de jours, faisant même craindre une suppuration du fait de l'intensité des signes inflammatoires. La courbe thermique décrit une large ondulation.

Le 26 mai, le malade est à peu apyrétique. On pratique les épreuves fonctionnelles du rein en vue de la vaccination.

K . . 0,08

P.S.P. 60 %

Le 30 mai, on pratique une injection intra-veineuse de 1/20 cc. de vaccin. Après un stock de moyenne intensité, malgré une ascension thermique à 40°, la température s'abaisse à 37°. Elle s'y maintient, en même temps que se manifeste un bien-être général. L'orchi-épididymite disparait rapidement et le malade quitte l'hôpital, guéri, le 15 juin.

OBSERVATION V

Z... (Célestin), agriculteur, âgé de 49 ans, se fait hospitaliser dans le service le 5 avril 1946 pour fièvre persistante et douleurs articulaires tenaces, surtout à l'articulation coxo-fémorale gauche.

Son histoire est assez longue, mais très intéressante.

En avril 1945, le malade a aidé à l'abatage de bœufs et de moutons.

En mai 1945, est survenu un épisode fébrile qui dura une huitaine de jours et à la suite duquel persistèrent de l'asthénie et une anorexie marquée avec brûlures épigastriques. Le malade consulte plusieurs médecins. Une radiographie de l'estomac, pratiquée en décembre 1945 ne révèle rien d'anormal. Mais l'état général s'aggrave. L'amaigrissement et l'asthénie s'accentuent, la fièvre persiste, accompagnée maintenant de sueurs nocturnes profuses.

Le 4 janvier 1946, le médecin consulté fait prendre au malade régulièrement sa température. Devant la pyrexie tenace et la connaissance de plusieurs cas de brucellose dans la région, il pratique une hémoculture envoyée à Montpellier et dont le résultat positif confirme le diagnostic supposé.

Il ordonne des injections sous-cutanées de vaccin tous les cinq jours. Au bout de sept injections, la température persiste toujours bien qu'intermittente.

En mars apparaissent des douleurs sourdes et continues au niveau de l'articulation coxo-fémorale gauche, puis dans les muscles de la loge antérieure de la cuisse et au niveau de la cheville gauche où l'articulation rougit et s'œdématie. En quelques jours, ces phénomènes s'amendent, sauf à la hanche.

Viennent ensuite des douleurs au niveau de la colonne cervicale limitant les mouvements du cou.

Le 5 avril, presque *un an* après le début de l'affection, il entre donc dans le service. Il est pâle, asthénique,

Sa température oscille autour de 37°5; il a des sueurs nocturnes.

L'appareil pulmonaire est normal ainsi que l'appareil circulatoire.

La T.A. est de 10,5-6.

Il y a anorexie, constipation, pas de douleurs abdominales.

Une légère hépatomégalie : le foie déborde le rebord costal.

La rate est percutable.

Les réflexes sont normaux.

Rien par ailleurs.

A l'examen des articulations, on constate que la hanche gauche est douloureuse à la mobilisation, mais il n'y a pas de limitation des mouvements. La colonne cervicale est le siège de douleurs spontanées irradiant dans les épaules. Il y a limitation des mouvements de flexion et d'extension.

Aucune des deux articulations n'est gonflée.

Les examens de laboratoire nous donnent :

Sucre et albumine. . . . . Néant

B. W. . . . . Négatif

I. D. R. . . . . Fortement positive

Urée sanguine. . . . . 0,35.

Formule sanguine :

Polynucléaires neutrophiles.	16
Eosinophiles.	1
Lymphocytes.	21
Moyens mononucléaires.	18
Grands —	5
Monocytes.	9

K : 0,09

Phénol S.P. : 22 % (1 heure).

Le 11 avril, on injecte 1/40 de cc. Le lendemain, on injecte à nouveau 1/40 de cc.

Après un clocher à 40°5, la température tombe à 38°, puis à la normale, et le malade sort guéri quelques jours après son entrée. Seule persiste une légère ankylose de la hanche.

OBSERVATION VI

Rose R..., âgée de 16 ans, est hospitalisée salle Dieulafoy le 8 novembre 1946 pour anémie fébrile et splénomégalie.

Elle arrive de Ravaud, à proximité de Foix, envoyée par le Dr G... qui l'a vue en consultation avec son médecin. Tous deux ont conseillé l'hospitalisation.

Extrêmement anémiée, amaigrie, fébrile, elle a cependant conservé ses forces et son appétit, sa température ne parait pas la gêner outre mesure, malgré les amples oscillations qu'elle décrit.

C'est le 1er septembre 1945 que son affection a débuté, par une angine rouge légère, une épistaxis, une légère asthénie, en somme d'une manière subaiguë.

Ces symptômes ont incliné son médecin a penser à une typhoïde. L'hémoculture et le séro-diagnostic négatifs, l'absence de phénomènes digestifs et de tuphos, lui ont fait rejeter cette hypothèse.

Il ordonne des extraits hépato-spléniques et progressivement l'amélioration se dessine, la jeune fille paraît guérie début octobre, soit un mois après le début des premiers symptômes. A ce moment, un séro-diagnostic de fièvre de Malte avait été négatif.

Mais les premiers jours de novembre, la température survient à nouveau. Une poussée d'anémie apparaît au point qu'on pratique une formule hémo-leucocytaire et une numération. Mais en dehors d'une anémie légèrement hypochrome et d'une mononucléose discrète, on ne note rien de spécial. Il n'y a ni myalgies, ni arthralgies; elle n'a pas de frissons, de troubles digestifs; aucune lésion cardio-pulmonaire ne s'est manifestée, sauf cependant qu'on perçoit un souffle systolique inconstant.

La rate par contre a augmenté de volume.

C'est alors que la malade est examinée pour la première fois dans le service.

Ce qui frappe d'emblée l'attention, c'est l'anémie. Elle suggère l'hypothèse d'une hémopathie.

Les recherches dans ce sens découvrent des territoires ganglionnaires indemnes, une gorge normale, aucune éruption sur les téguments. Par contre, la rate est nettement percutable mais non palpable; elle est également douloureuse.

Le souffle cardiaque est manifestement un souffle anémique. Les poumons respirent bien. Le foie est normal. Le système nerveux indemne. Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine. Il n'y a pas de panaris d'Osler, pas d'algies lombaires.

La température est à 38°; le pouls bien frappé bat à 80 environ.

Orienté malgré tout vers l'hypothèse d'une hémopathie grave, il est fait un nouvel examen hématologique et une ponction sternale. L'examen hématologique donne :

Hématies.	2.260.000
Valeur globulaire. . .	1,2
Globules blancs.	8,200
Polynucléaires.	32
Lymphocytes.	31
Moyens mono.	10
Monocytes.	7

Donc mononucléose sous formes anormales. La ponction sternale accuse une légère réaction normoblastique en rapport avec la thérapeutique antianémique.

Il faut donc devant les résultats de ces examens éliminer :

— Une anémie de Biermer;

— Une anémie grave plastique;

— Une crypto-leucémie;

— Une agranulocytose.

L'angine à monocyte est également à éliminer; il n'y a pas de ganglions, la durée serait bien anormalement longue et on ne rencontre pas dans le sang ces formes anormales hyperbasophiles de mononucléaires.

L'éventualité d'une tuberculose granulique est soulevée.

Mais il n'y a pas de dyspnée, ni de cyanose, pas notion de contage; la cutiréaction est négative et surtout le cliché pulmonaire est normal et n'objective pas la moindre granulation ni la moindre ombre suspecte.

L'hypothèse d'une maladie de Bouillaud ou d'une maladie d'Osler n'est pas retenue davantage. Le souffle étant manifestement anorganique. Il n'y a jamais eu antérieurement de phénomènes articulaires. Il n'y a à l'heure actuelle aucune manifestation embolique.

En somme restent deux diagnostics possibles :

a) Une septicémie à anaérobies, postangineuse;

b) Une mélitococcie, malgré le séro-négatif.

Il est procédé à une hémoculture et à un séro-diagnostic de la mélitococcie.

Les jours suivants, la température oscillant encore d'une manière impressionnante, la malade est mise à la pénicilline, sans attendre le résultat des examens. Deux millions d'unités n'ont aucune action. Bien plus, la température continue son ascension.

Au bout de dix jours, le traitement à la pénicilline est suspendu.

Entre temps, les deux examens, hémoculture et séro-diagnostic sont revenus : ils sont négatifs.

Une deuxième hémoculture est pratiquée, ainsi qu'un séro-diagnostic.

La malade accuse alors des sueurs très abondantes, associées à quelques myalgies diffuses. Ces manifestations s'ajoutant à la grosse fièvre, n'ont pas diminué l'appétit, qui reste excellent. Devant ces faits, et en l'absence de confirmation bactériologique et humorale

(l'I.D.R. a été négative) il est décidé de traiter la malade par la vaccination spécifique mélitococcique intra-veineuse.

Le 4 décembre 1946, il est injecté 1/40 cc. Il s'ensuit une réaction violente mais non alarmante.

Le 6, 1/20 cc. Le soir apparaît un état de collapsus cardio-vasculaire tragique qui impose une médication stimulante d'urgence.

Heureusement, tout rentre dans l'ordre. Bien plus, la température semble en être influencée.

C'est à ce moment que le résultat des épreuves de laboratoire parvient. L'hémoculture est positive, la séro-agglutination est négative. Le 13, il est pratiqué une troisième injection de 1/40 cc. et le 24, une quatrième et dernière injection, celle-ci suivie cette fois d'une retour à la normale de la température, en même temps que l'état général est transformé.

Le 13 janvier 1947, la malade quitte le service pratiquement guérie.

Des nouvelles récentes sont venues confirmer cette guérison.

De cette observation, nous déduirons les considérations suivantes dont certaines ont été déjà formulées *in abstracto*.

1° Le polymorphisme de l'affection. Il est classique, mais cette forme d'hémopathie est néanmoins une exception.

2° L'intérêt de la formule hémo-leucocytaire, qui révèle une formule véritablement capitale : la mononucéose. A tel point que toute polynucléose constatée au cours d'une pyrexie indéterminée doit exclure la mélitococcie.

3° L'intégrité du médullogramme au cours de la mélitococcie. Ceci ne nous surprend pas, mais mérite d'être signalé puisque l'occasion s'est offerte d'en pratiquer un chez ce malade.

4° La nécessité de laisser longtemps à l'étuve les hémocultures en cas de doute, le mélitocoque mettant longtemps à pousser.

5° L'efficacité remarquable de la vaccination intra-veineuse.

6° La conduite du traitement.

Pas de conduite systématique.

Adapter les doses.

Adapter les doses :

1° Au sujet : prendre garde aux tares, hépatiques, rénales ou sanguines;

2° Aux réactions produites;

3° A l'effet thérapeutique.

VI — Conclusions

Nous avons eu surtout en vue, dans ce travail, l'étude de la vaccination intra-veineuse spécifique. Néanmoins, avant d'en retirer les conclusions qui s'imposent, il nous parait intéressant de rappeler certains faits cliniques et biologiques qui nous ont frappé dans nos observations.

a) Les formes anémiques ou splénomégaliques de l'affection constituent les manifestations du polymorphisme. Mais elles se signalent tout particulièrement à notre attention parce qu'elles sont susceptibles de donner lieu à des erreurs de diagnostic que seul un examen hématologique complet, associé à un médullogramme peut et doit éviter.

b) La mononucléose est l'élément capital de la formule hémoleucocytaire dans les exemples que nous rapportons.

Nous ne saurions trop insister sur ce point, que la pratique systématique de la formule hémoleucocytaire au cours de toutes les pyrexies difficiles doit être considérée comme une nécessité absolue. Néanmoins, dans les formules, si la mononucléose ne permet pas d'affirmer la mélitococcie puisque la typhoïde réalise une formule analogue (bien que la mononucléose soit moins intense et la monocytose plus accusée) elle élimine cependant une affection à pyogènes banaux et, à ce titre, permet de dispenser le malade d'une sulfamidothérapie souvent dangereuse et d'une pénicillothérapie toujours pénible qui seraient l'une et l'autre sans résultat. C'est lorsqu'on considère l'incertitude si fréquente des résultats de laboratoire, que le caractère si spécial de la formule sanguine prend toute sa valeur. Ici, c'est une série de séro-diagnostics négatifs, là, ce sont les hémocultures qui sont négatives, ailleurs, l'I.D.R. Comment dès lors trouver le fil conducteur, pratique, solide et immédiat ?

C'est sur la constance de la mononucléose, associée à la fièvre bien supportée que fut prise la décision d

mettre la malade n° 6 au traitement spécifique, en l'absence de tout élément de diagnostic biologique.

Ainsi à ce caractère constant de la formule sanguine s'oppose la variabilité extrême des signes biologiques spécifiques.

Nous abordons maintenant les conclusions de la vaccination intra-veineuse, le but de notre travail.

Résumons ses indications, son mode d'application, les résultats thérapeutiques que nous avons obtenus.

a) Les indications :

Elles intéressent toutes les formes de mélitococcie. Cependant, le traitement étant choquant, le bilan hépato-rénal du sujet doit être établi avec précision. Seront donc à exclure les sujets dont l'âge avancé et les émonctoires déficients risqueraient de ne pouvoir supporter cette thérapeutique particulièrement active.

Pour être à même de parer aux accidents toujours possibles, il semble préférable, comme nous l'avons dit. de faire hospitaliser le malade, tout au moins pour les deux ou trois premières injections.

b) Le mode d'application, les doses.

Comme le dit le Professeur JANBON lui-même, les doses qu'il indique ne constituent pas une règle absolue. C'est au médecin à modifier les techniques, selon les cas particuliers, ces modalités de techniques étant relatives :

A la concentration de la dose initiale;

Au nombre des injections;

A la progression des doses;

A l'intervalle qui les sépare.

En ce qui nous concerne, en présence d'un sujet solide, sans tare hépato-rénale ou sanguine, nous pensons que la technique habituelle doit être suivie en observant les résultats à partir de la première injection. Souvent, une seule en effet a suffi pour débarrasser les malades d'une mélitococcie tenace. Dans le cas

contraire, on poursuit selon les indications de l'Ecole de Montpellier.

Par contre, l'expérience des chocs violents commande, chez les sujets chétifs ou fatigués par leur affection, l'emploi de doses de début à 1/40 cc. La réaction à la première injection constitue également un guide pour fixer la concentration de la suivante.

c) Les résultats thérapeutiques.

Sur six observations, nous réalisons un total de six succès.

Certes, nous pourrions penser qu'il s'agit là d'une série heureuse et que nos observations sont en nombre insuffisant pour juger d'une manière favorable une méthode thérapeutique, mais l'impression qui se dégage en observant l'évolution des cas traités par la vaccination est la conviction de la valeur de cette méthode. Notre travail n'a voulu être qu'une simple contribution à l'étude de la vaccination intra-veineuse spécifique de la mélitococcie.

Elle nous semble utile puisque dans notre région la méthode est encore mal connue et que son application correcte permet sans aucun danger réel, de beaux succès thérapeutiques dans une affection dont la chronicité est parfois désespérante, qui compte à son actif quelques formes mortelles, et qu'aucune thérapeutique n'avait pu vaincre sûrement jusquà ce jour.

Vu : *Le Président,*
TAPIE

Vu : *Le Doyen,*
CALVET

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 21 mai 1947.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN

VII — BIBLIOGRAPHIE

AIMARD (de Vichy). — Art. Centre médical sur la téléroentgenthérapie.

DENIER (André). — Traitement de la fièvre de Malte par la téléroentgenthérapie totale (*Concours médical* du 20 juillet 1946).

GIRAUD et P. CAZAL. — Réactions locales au cours de la vaccinothérapie intra-veineuse (*Communication à la Société des Sciences Médicales et Biologiques de* Montpellier).

JANBON, CHAPTAL et BRUNEL. — Communication à la Société de Médecine de Montpellier du 2 février 1945.

LEMMIERE. — Sur deux cas de fièvre ondulante. Sur les fièvres ondulantes d'origine bovine (*articles des Leçons cliniques sur les maladies infectieuses*).

LISBONNE et JANBON. — Les Brucelloses (*Art. de l'Encycl. Médico-chirurg. avec bibliographie détaillée*).

RAMOND. — La fièvre de Malte (*Cliniques médicales,* 11e série).

TAPIE, MOREL, LAPORTE, PINEL. — Le traitement de la fièvre de Malte par la vaccinothérapie intraveineuse (méthode de JANBON) (*Soc. Anatomo-clinique des hôpitaux de Toulouse,* le 20 décembre 1946).

Société de Médecine de Montpellier. Séance du 6 novembre 1946.

Société de Médecine de Montpellier. Séance d'octobre 1946.

TABLE DES MATIERES

I. — Introduction. 11

A. — Définition. . . . . .

B. — Historique. 12

C. — Polymorphisme clinique. 14

D. — Incertitudes de la thérapeutique. 16

II. — Bases étiologiques, cliniques et humorales du traitement de la mélitococcie. . . . .

A. — Etiologie. 17

B. — Aspects cliniques. 20

C. — Signes de laboratoire. 26

D. — Evolution et interprétation des résultats thérapeutiques. 28

III. — Les principales méthodes de traitement :

A. — l'Immunothérapie spécifique. 31

1° la sérothérapie. . . . . .

2° la vaccinothérapie. 32

3° l'antigénothérapie. 34

6° Considérations pratiques. 36

B. — La médication de choc. . . . . .

1° l'hémothérapie. 38

2° la vaccination intra-veineuse non spécifique. . . . . .

3° les métaux colloïdaux. 39

4° l'abcès de fixation. . . . . .

C. — La chimiothérapie. 40

1° Sels d'acridine. . . . . .

2° Arsénobenzènes. 41

3° Sulfamides et pénicilline. . . . . .

D. — Radiothérapie. 43

IV. — La vaccination spécifique intra-veineuse. 45

A. — Les travaux antérieurs. . . . . .

B. — Applications pratiques. 48

V. — Observations. 51

VI. — Conclusions. 71

VII. — Bibliographie. 75

ÉDITIONS DE

L'ENCLUME